

56

T H E S E

pour le

D O C T O R A T en M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

D U G A S T Paul

Né le 10 Mars 1926 à Beauvoir-sur-mer (Vendée)

Présentée et soutenue publiquement le

ESSAI SUR LE MECANISME D'ACTION DES OLIGO-ELEMENTS
EN DIETETIQUE ET EN THERAPEUTIQUE

Président : Monsieur le Professeur LAVIER

Faculté de Médecine de Paris

Nom du Candidat : DUGAST

Prénom : Paul

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

1

DUGAST Paul. - Essai
sur le Mécanisme d'Ac-
tion des Oligo-Eléments
en Diététique et en
Thérapeutique.- Paris
Dact. in-4°. 24 p.
(Th. méd. Et.), Paris
1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

2

DUGAST Paul. - Essai
sur le Mécanisme d'Ac-
tion des Oligo-Eléments
en Diététique et en
Thérapeutique.- Paris
Dact. in-4°. 24 p.
(Th. méd. Et.), Paris
1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

3

DUGAST Paul. - Essai
sur le Mécanisme d'Ac-
tion des Oligo-Eléments
en Diététique et en
Thérapeutique.- Paris
Dact. in-4°. 24 p.
(Th. méd. Et.), Paris
1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

4

DUGAST Paul. - Essai
sur le Mécanisme d'Ac-
tion des Oligo-Eléments
en Diététique et en
Thérapeutique.- Paris
Dact. in-4°. 24 p.
(Th. méd. Et.), Paris
1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

T H E S E

pour le

D O C T O R A T en M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

D U G A S T Paul

Né le 10 Mars 1926 à Beauvoir- sur- mer (Vendée)

Présentée et soutenue publiquement le

ESSAI SUR LE MECANISME D'ACTION DES OLIGO-ELEMENTS
EN DIETETIQUE ET EN THERAPEUTIQUE

Président : Monsieur le Professeur LAVIER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552418_0051

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHEVASSU, CHIRAY
CLERC, DELBET, GOUGEROT (H.), GUILLAIN, HARVIER, LAUBRY, LEMAITRE,
LEMITIERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULON,
OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
(membre de l'Institut)

ASSEESSEUR..... Jean VERNE

I - PROFESSEURS

Anatomie.....	CORDIER (G.)
Anatomie Pathologique.....	DELARUE (A.)
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports...	CHAULET-BERT (P.)
Biologie Médicale.....	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale.....	HUGUENIN (R.)
Carcinologie.....	OBERLING (C.)
Chimie médicale	N....
(Hôtel-Dieu.....	BROCQ (P.)
Cliniques (Broussais.....	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Chirurgicales (Salpêtrière.....	MONDOR (H.)
(Cochin.....	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique.....	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT (E.)
Clinique de Chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M)
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire.....	MONOD (R)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E)
Clinique de neuro-chirurgie.....	PETIT-DUTAILLIS (D)
Clinique de Puériculture.....	LELONG (M)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	DEGOS (R)
Clinique des maladies du sang.....	CHEVALLIER (P)
Clinique des maladies du système nerveux.....	ALAJOUANINE (T)
Clinique des maladies des enfants.....	DEBRE (R)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale.....	DELAY (J)
Clinique gynécologique.....	FUNCK-BRENTANO (P)
(Hôtel-Dieu	BENARD (H)
Cliniques (Bichat.....	LAROCHE (G)
Médicales (Cochin.....	MOREAU (R)
(Broussais.....	DE GENNES (L)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique.....	JUSTIN-BESANCON (L)
Clinique médicale propédeutique.....	PASTEUR-VALLERY-RADOT (L)
Clinique Médico-chirurgicale du diabète sucré et des maladies de la nutrition.....	BOULIN (L)

Clinique	{ Tarnier.....	LANTUEJOUL (P)
obstétricales	{ Pédiatrocque.....	LEVY-SOLAL (E)
	{ Fort-Royal.....	LACOMME (M)
Clinique ophtalmologique.....		VELTER (E)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....		AUBIN (A)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel).....		RICHEL (C)
Clinique psychiatrique infantile.....		HEUYER (C)
Clinique rhumatologique et sociale.....		COSTE (F)
Clinique stomatologique.....		DECHAUME (H)
Clinique thérapeutique chirurgicale.....		SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale.....		LEMAIRE (A)
Clinique urologique.....		FEY (B)
Embryologie.....		GIROUD (A)
Génétique		LAMY (M)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....		MOUQUIN (M)
Histologie.....		CHAMPY (C)
Hygiène et Clinique de première enfance.....		CATHALA (J)
Hygiène et Médecine préventive.....		JOANNON (C)
Médecine du travail.....		DESOILLE (H)
Médecine Légale.....		PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....		GAILLARD (H)
Pathologie chirurgicale.....		MENEGAUX (G)
Pathologie oxotique		LAVIER (C)
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE
Pathologie Humorale et immunologique expérimentale (Chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale.....		BARIETY (M)
Pathologie et thérapeutique générales.....		GARCIN (J)
Pédiatrie sociale.....		MARIE (J)
Pharmacologie et matière médicale.....		HAZARD (R)
Physico-Chimie médicale (Chaire à titre personnel)		DOGNON (A)
Physiologie.....		BINET (L)
Physique médicale.....		STROHL (A)
Radiologie médicale		DESCREZ (H)
Technique chirurgicale.....		MOULONGUET (P)
Thérapeutique.....		TURPIN (R)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

Anatomie.....	(DEBEYRE J
	(DELMAS A Pr.s.ch.
Anatomie Pathologique.....	(N...
	(GAUTHIER-VILLARS
	(Mlle P. Pr.s.ch.
	(BUSSEY F
	(GOUYGOU C
Bactériologie	(FASQUELLE R
	(NEVOT A
Biologie Médicale.....	BOURLIERE F
Chimie Médicale.....	(ETTORI J Pr.s.ch.
	(JAYLE M.F. Pr.s.Ch.
	(SCHAPIRA G
Dermato-Syphiligraphie.....	DUPERRAT F
Histologie.....	BULLIARD H Pr.s.ch.
	(COUJARD R
	(N...



Hydrologie.....	DEBRAY C
Hygiène.....	BOYER J
Médecine Légale et du Travail.....	(DEPARIS M
	DEROBERT L
	(GAULTIER M
	(HADENGUE A
Neuro-Chirurgie.....	DAVID M
Neurologie	SEZE (S. de)
Obstétrique.....	GRASSET J
	(LEPAGE F
	(MAYER M
	(MERCIER R
	(MORIN P
	(RAVINA J
	(VARANCOT J
Ophtalmologie.....	OFFRET G
	(DESVIGNES P
Orthopédie.....	
Oto-Rhino-Laryngologie.....	HALPHEN E Pr.s.ch
	(AUBRY M
	(MADURO R
Parasitologie.....	BRUMPT L
	(CHABAUD A
Pathologie chirurgicale.....	ABOULKER F
	(BAUMANN J
	(GOSSET J
	(HUGUIER J
	(LAURENCE G
	(LEGER L
	(LORTAT-JACOB J
	(OLIVIER Cl
	(PADOVANI P
	(POILLEUX M
	(ROUX M
	(RUDLER (J.C.)
	(VERNE (J.M.)
Pathologie expérimentale.....	N...
Pathologie Médicale.....	BERNARD J
	(BOUDIN G
	(CASTAIGNE P
	(COMTE M
	(DECOURT J
	(DOMART A
	(DREYFUS Gilbert
	(FAUVERT R
	(HAMBURGER J
	(KOURILSKY R
	(LAMOTTE H
	(LAROCHÉ C
	(MILLIEZ P
	(PEQUIGNOT H
	(PERRAULT M
	(RAMBERT P
	(THIEFFRY St
	(TURIAF J
Pédiatrie	JOSEPH R
	(LAPLANE R
	(N.....

Pharmacologie.....	LEVY Mlle J. Pr.s.ch. (CHEYMOL J.H. Pr.s.ch.)
Physiologie.....	BARGETON D. Pr.s. ch. (PARROT J.L.)
Physique Médicale.....	DJOURNO A. Pr.s. ch. (GOUGEROT L)
Pneumo-phtisiologie.....	KREIS B
Psychiâtrie.....	BARUK H
Psychiâtrie infantile.....	MICHAUX L
Stomatologie.....	CERNEA (CHAPUT Mme A)
Thérapeutique.....	PERRAULT (chargé de l'enseignement)
Urologie.....	KUSS R

III - PROFESSEURS HONORAIRES
ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le service des Examens.

MM. BRINDEAU (A) (Obstétrique), GATELLIER (J) (Clinique Chirurgicale),
LE LORIER V (Obstétrique), VAUDESCAL (R) (Obstétrique).

IV - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Clinique Chirurgicale.....	AMELINE A PATEL J SICARD A
Clinique Médicale.....	BROUET G CACHERA R HAGUENEAU M Pr.s.ch. MARCHAL G SOULIE E
Clinique Obstétricale.....	ECALLE G
Clinique Ophtalmologique.....	RENARD G
Clinique Urologique.....	COUVELAIRE R

Secrétaire Général de la Faculté.....	MOREL J
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL G

Conservateur, chargé de la direction.....	Docteur HAHN A
Conservateur.....	Mlle GOICHON
Bibliothécaires.....	Mlles DULAITRE P, LE NOIR G, LETIN F, QUIEVREUX E.

Par délibération en date du 9 Déc. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FAMILLE
en témoignage d' affection

A MES CAMARADES ET AMIS
en témoignage de sympathie

A Monsieur le Professeur LAVIER
Professeur de la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

en témoignage de respectueuse gratitude
pour l' honneur qu'il me fît en acceptant
de présider cette thèse.

Au Docteur Maurice GAUTRELET
Ancien Professeur à la Faculté de Médecine de Kaboul

A mes Maîtres
de Faculté; & hôpitaux.

AVANT PROPOS

La nature a placé dans un grand nombre de substances des éléments qui s'y trouvent à dose minime mais dont l'intérêt diététique est considérable.

Le premier, RAULIN, dès 1875, étudiait, par la pousse artificielle des champignons, en milieu nutritif, l'influence des variations de composition du bain en oligo-éléments.

Mais surtout Gabriel BERTRAND, puis Madame RANDOIN, ont consacré à ces substances infiniment petites 35 années de patientes recherches (43 à 46)

Peu à peu, l'intérêt thérapeutique de ces oligo-éléments s'est développé d'où l'attrait qui en est résulté pour le clinicien et le thérapeute. Des laboratoires de spécialités pharmaceutiques se sont même plus ou moins consacrés à ces substances et une documentation abondante en est résultée.

Des chercheurs se sont intéressés à titre de curieux à cette même question : Menetrier (37) et Gautrelet (15), et en même temps que Burckley (51) fouillaient des sentiers non battus. La synthèse de tous ces travaux permet maintenant de faire le point et ouvrir des horizons apparemment fort originaux.

Pour terminer, disons un mot de la bibliographie. Il eût été présomptueux pour un si vaste sujet, de prétendre : faire le tour des références : la bibliographie est importante et la seule correction typographique de ces sources consultées aurait exigé - sans certitude de perfection - un nombre très considérable de journées. Nous nous sommes donc permis, en fin de travail, de donner la source de nos recherches documentaires, et citer intégralement les références essentielles. Ainsi le chercheur pourra se reporter, avec la certitude de l'exactitude, aux documents initiaux.

C H A P I T R E I

PRESENCE EFFECTIVE , EFFICACE ET NECESSAIRE DES OLIGO-ELEMENTS EN DIETETIQUE.

C'est dans la dernière moitié du siècle dernier que le premier, Raulin, qui s'était intéressé aux milieux de culture et particulièrement aux milieux complets, constata la valeur des bains contenant des oligo-éléments pour la pousse des champignons. Nul n'ignore qu'il résulta de ce travail initial un milieu de culture de grande qualité, à base de fer, de potasse, de zinc et de manganèse.

Puis les travaux de Gabriel Bertrand (6) démontrèrent de façon péremptoire l'importance des oligo-éléments en biologie et spécialement leur rôle dans l'alimentation. G. Bertrand, au cours de près de quarante années établit des régimes dont la richesse en oligo-éléments provoquait des bienfaits certains aux utilisateurs.

Les idées développées par G. Bertrand furent reprises en de nombreuses occasions par les chercheurs de tous pays et des conclusions intéressantes en résultèrent le plus souvent, mettant en évidence la valeur des travaux princeps.

Mme L. Randoin a analysé les micro-organismes pendant plus de trente années; elle fit une étude systématique des vitamines et des oligo-éléments à l'Institut d'Hygiène Alimentaire et publia ses travaux dans " L'Alimentation et la Vie " (43 à 46).

Pour L. Randoin, il existe un juste équilibre entre vitamine comme entre oligo-éléments dans l'organisme et cette notion doit être respectée en diététique comme en thérapeutique. Il peut se produire des carences d'oligo-éléments comme il se produit des carences vitaminiques et un apport complémentaire doit être réalisé artificiellement notam-

ment par modification alimentaire. Mme Randoïn a ainsi été conduite à établir un tableau précisant les "quantités utiles" et les doses au dessous desquelles il est dangereux de tomber, sous menace de troubles graves (39).

Ces notions essentielles en diététique (8^{bis}) montrent déjà tout l'intérêt des oligo-éléments dans la biologie humaine, et toutes les conséquences éventuelles en thérapeutique.

Il nous paraît inutile de nous étendre sur ces données fondamentales mais il importait de les signaler pour situer le problème dans ses points de départ .

x

x x

Les minéraux, par définition, les végétaux comme l'algue, les produits les plus simples; comme l'eau, contiennent une variété d'oligo-éléments presque infinie.

Pour donner une petite idée, nous produisons ci-dessous l'analyse d'oligo-éléments contenus dans une algue classique, la *Laminaria Flexicaulis*, utilisée en diététique (41) à la suite des travaux de Gloess.

Analyse de Laminaria Flexicaulis
et de ses oligo-éléments

- glucides	54 %	- fer	0,6%
- protides	9 %	- cuivre	0,05%
- lipides	3 %	- manganèse	0,05%
- calcium	4,1%	- silicium, étain, rubidium,	
- magnésium	2,6%	germanium, galium, argent,	
- potassium	7,5%	plomb, bismuth, antimoine,	
- sodium	5,4%	lithium, bore, zinc, or,	
- phosphore	0,8%	strontium, baryum, cobalt,	
- soufre	0,9%	argon, krypton glucinium,	
- chlore	2,7%	cérium, titan, vanadium,	
- brome	0,2%	xénon, et autres oligo-élé-	
- iode	0,7%	ments, tous liés à la matiè-	
- aluminium	1,1%	re organique.	

Diastases

Vitamines: A, B1, B2, B3, C, D,
D2, E, F, K, PP 7,3%
100

Heim (21) dans une rubrique de vulgarisation assure la possibilité de consommation d'algues, tant par l'animal que par l'homme, sous forme d'aggloméré dont certaines biscottes actuellement dans le commerce constitue une présentation d'avant-garde (Pelletier).

Pour ne pas quitter les substances naturelles, citons les eaux minérales, dont le titre même indique la constitution. Les travaux de STOIKOFF (52) cherchent à montrer que l'infinie variété des substances minérales contenues dans les eaux thermales permet d'agir sur presque toutes les affections connues. Il est vrai que ce même auteur attribue une partie de l'action à la radio-activité des

particules. Mais nous verrons dans un autre chapitre que peut être en ce qui concerne les oligo-éléments inclus chez l'homme, ce facteur n'est pas à méconnaître.

Pour terminer, signalons que les oligo-éléments nécessaires à l'homme sont, selon Gabriel Bertrand :

- 1/ Le soufre, sous forme de cystine, et glutathion.
- 2/ Le phosphore sous forme de lécithine, agent catalyseur par excellence.
- 3/ Le calcium, indispensable à la formation du squelette.
- 4/ Le potassium, qui intervient dans la régulation de l'équilibre physico-chimique cellulaire, dans l'équilibre acido-basique.
- 5/ Le sodium, fixateur de l'eau.
- 6/ Le fer dont le métabolisme perturbé est cause d'anémies.
- 7/ Le cuivre, essentiel pour l'hématopoïèse également.
- 8/ L'iode, fondamental pour la thyroïde.
- 9/ Le brome indispensable à l'hypophyse.
- 10/ L'arsenic si utile aux phanères.
- 11/ Le Magnésium qui permet la lutte contre l'asthénie, la tétanie et la néoplasie pour certains auteurs.
- 12/ Le zinc

pour citer les principaux et leur rôle bien précis.

C H A P I T R E I I

LES CARENCES EN OLIGO-ELEMENTS

1/ EN PATHOLOGIE HUMAINE

La thérapeutique s'est emparée petit à petit de cette notion et la clinique a établi que certaines carences étant compensées, l'équilibre biologique était rétabli. Ainsi que les carences vitaminiques déterminent des affections comme le scorbut et le rachitisme, la carence ferrique provoque des anémies typiques, notions actuellement toutes classiques.

Parmi de nombreux auteurs, citons L. Binet (6bis) et Huet (25) pour la gérontologie, Ménétrier (38) pour la pathologie générale.

Il en résulte la mise au point judicieuse de produits multiples que nous ne citerons pas ici, mais le point attrayant réside dans la preuve des synergies d'oligo-éléments ainsi introduits dans l'organisme.

Citons quelques exemples précis : si B 12 se révèle active, l'association B 12 + Fer ou Cobalt se montre plus efficace. Citons aussi B 12 + Fer + Cuivre + Cobalt. De même est née avec un succès éprouvé l'association Nickel/ Cobalt pour les troubles pancréatiques, l'association Zinc / Cuivre pour les perturbations hypophysaires, Zinc/Nickel/ Cobalt dans le diabète essentiel, Manganèse + Cuivre + Cobalt en faveur de l'Hématopoïèse, etc... (29 à 31).

Des laboratoires se sont spécialisés dans la recherche en oligo-éléments et dans la mise au point de produits contenant uniquement ceux-là. Quand on connaît le contrôle rigoureux exigé à juste titre pour la vente en pharmacie des médicaments, on peut en conclure que les

oligo-éléments ont présenté avec succès leurs lettres de noblesse en thérapeutique.

Les expériences de carence sont nombreuses et certains auteurs les ont parfaitement résumées (17 et 9).

Si l' on examine par exemple le problème du fluor, actuellement débattu (2) au point de vue dentaire, on se rend compte de la nécessité de ce métalloïde, mais plusieurs explications sont plausibles : aucune n'apparaît encore parfaitement satisfaisante. Lorsque ce mécanisme sera élucidé, on sera bien près d' en assurer la prévention.

Enfin signalons des travaux récents (41) mettant en évidence l' action favorable des oligo-éléments sur la croissance, chez l' adolescent, dans la convalescence chez l' adulte, et en gérontologie.

2/ EN PATHOLOGIE ANIMALE

Un condensé en nutrition animale met au point le problème des oligo-éléments , montrant surtout les effets des biocatalyseurs avec action conjointe des vitamines.

Hart, Steenbock, Wadde et Elvehjem montrent le rôle catalytique du Cu pour la formation de l'hémoglobine , bien que celle-ci n' en contienne nullement (20).

Darby (9) relate une épidémie du bétail due à la carence associée du Fer, du Cuivre et du Cobalt.

Levey et Orten, Becker, Smith et Loosli (36) parmi beaucoup d' autres montrent l' intérêt du Cobalt dans les anémies.

Johnson (27) présente l' intérêt du Manganèse et les perturbations chez l' animal que provoque son absence.

C H A P I T R E I I I

LES FAITS CONNUS CONCERNANT L'ACTION DES OLIGO-ELEMENTS

1 ère série de faits = Théorie classique

Dans la diététique classique, on distingue les combinaisons organiques et les combinaisons minérales (49).

1 - Les combinaisons organiques comprennent les glucides, lipides, et protides, les oligo-éléments suivants : soufre et phosphore, à côté du carbone, de l'oxygène de l'hydrogène et de l'azote, éléments constitutifs de base.

2 - Les combinaisons minérales sont :

a) les combinaisons minérales simples : Chlorures, phosphates, fluorures, sulfates

b) les combinaisons organo-minérales : malates et citrates, carbonates et bicarbonates, fer, acide phosphorique, iode, cuivre, cobalt, nickel.

3 - Enfin oligo-éléments à l'état pur :

Ca, P, K, Al, Mg, I, As, Co, T, Bo ... qui existent en très petites quantités, par opposition avec la série précédente.

x.

x. x

On peut ainsi résumer le rôle de ces éléments minéraux :

- le chlorure de sodium maintient la tension osmotique des humeurs.
- Na, K, PO^4 ont pour objet la neutralité des humeurs.
- PO^4 est à la source des mutations d'énergie, à la base des systèmes enzymatiques.
- Mn et arginase sont des coenzymes de poids.
- Ca agit sur la coagulation, Zn sur l'uricase comme catalyseur d'action enzymatique.

- K et Na se situent comme éléments actifs dans le système nerveux avec Ca et Mg.

N' insistons pas sur les expériences de carences, et pas d' avantage sur les dangers de voir certains oligo-éléments en excès dans l' organisme : le sodium provoque des oedèmes, le potassium et fluor provoquent des lésions de l' émail dentaire, le cobalt des phlyctènes , etc... (2).

2è série de faits = Recherches diverses

A côté de ces références de base déterminant une fois pour toutes des faits patents, donnons quelques points de repère sérieux, mais épars :

I - "On connaît des exemples d' actions synergiques ou antagonistes, entre vitamines et hormones . Des exemples de synergie sont données par le fait que la formation de la vitamine "A" à partir du carotène est stimulé par la thyroxine. On a souligné l' action synergique qui existe entre la vitamine C et l' adrénaline, les vitamines A et E et les hormones sexuelles. Des faits d' antagonisme sont connus dans le cas de la thyroxine et de la vitamine A." (Simonet -50-)

II - Certains produits sont indispensables à l' organisme, notamment Cu, Br, Al, Mg, I, As, Co, Ni, Fl, Bo, Mn, Zn, K, etc.. Certains de ces produits doivent être acquis par l' organisme en quantité supplémentaire dans des cas particuliers (croissance, grossesse, hémorragie, convalescence ...) Ces apports doivent concorder avec des apports vitaminiques.

Il semble donc qu' il existe une corrélation entre ces besoins, par exemple Calcium et Vitamine D , Iode et Vitamine A , Cobalt-Nickel et Vitamine B12 .

En fait, on ne connaît qu' une petite partie de ces véritables associations. (Extraits de la Presse et Cours de Thérapeutique .)

III - Si l'on supprime de la farine la vitamine B₁, il apparaît une avitaminose typique, par exemple pour un blutage trop poussé de la farine. Mais de telles carences peuvent apparaître avec l'absence de Cu, de Zn, ou de Mn.

Si l'on veut combattre l'anémie des femmes enceintes, il ne suffit pas d'administrer Fer ou vitamines : les travaux de Labate montrent la nécessité d'associer le complexe B avec plusieurs oligo-éléments dont le Fer. (44).

IV - "Lucie Randoin a montré qu'il était possible de provoquer une polynévrite et la dénutrition chez le rat au moyen de régime dépourvu d'aluminium. Ce fait pose le problème des relations entre Vitamines et Oligo-éléments, de leur synergie ou de leur suppléance". (45).

V - La consommation d'oxygène par l'animal varie avec le rapport K/Na . Selon Benedict, la glycémie varie avec la présence accrue de K sans que le mécanisme puisse être élucidé. On connaît , par ailleurs, la corrélation K ou Na/K avec les contractions du coeur, donc avec l'émission d'adrénaline ou d'acétyl-choline, ou les corrélation Na + K/Ca + Mg dans les contractions cardiaques. (8).

VI - On commence à entrevoir le problème des suppléances et des antagonismes. De nombreux exemples peuvent être trouvés.

VII - Des antagonismes apparents peuvent apparaître; ainsi, dans le cas du lait, il existerait un antagonisme entre la vitamine B-1 et la vitamine B-6. Un excès de vitamine B-1 sans augmentation parallèle de la vitamine B-6 entraîne une déficience de cette vitamine dans le lait. Il est possible et même probable, étant donné l'importance de la fixation de l'élément hydrogène dans ce cas, que la présence de certains oligo-éléments modifie cet équilibre, ou plutôt ce déséquilibre . De même l'acide ascorbique et, par conséquent l'apport de vitamine C, présente une action favorisante pour les sels d'or, de Pb, ou de Fe, mais défavorisante pour les sels d'As. (50).

VIII - L'activité physiologique normale de l'organisme nécessite la présence de nombreux éléments. Certains d'entre-eux se retrouvent dans une sorte de convergence métabolique : nous savons ce qu'il faut penser, par exemple, des synergies vitaminiques, Vitamines D phosphore et calcium, Vitamine B-12 et Fer, etc... (Revue des Sciences médicales", mai 1954.)

IX - L'association Vitamines / Oligo-éléments apparaît indispensable. Citons les travaux de Stepp : " Quant à la teneur en Vitamines du Lait et en oligo-éléments, elle n'est pas très forte en général, mais, grâce à la collectivité d'actions, l'effet donné est plus intense que si les vitamines agissaient chacune séparément" (Semaine des Hôpitaux, 6 Octobre 1955).

X - Différentes associations vitamines présentent un intérêt considérable en dépit de leur existence à dose infinitésimale. Signalons notamment le rôle essentiel de l'association Vitamine B-12 avec le Fer et le Co, alors que chacun de ces produits n'existe qu'en très petite quantité dans les végétaux, chez les animaux et chez l'homme. (Mohranjack. Journées de Pharmacie, 5 octobre 1955.)

XI - Les travaux d' Etienne Maigne ont démontré l'intérêt de l'association cadmium/ iode en phthisiologie, créant une réaction contre le germe et produisant un terrain favorable à la lutte de l'organisme contre le B.K. selon la thèse de Villanova (L'avenir Médical, Août 1955)

XII - Signalons enfin une dernière corrélation intime et assurée qui achève la position complexe du problème : relations intimes des hormones avec les vitamines et oligo-éléments, relations intimes des enzymes avec les vitamines et oligo-éléments.

La complexité des enzymes avec un élément suractivant généralement nommé " coenzyme n° 1 " a pas encore permis de déterminer exactement le rôle catalytique de ces facteurs dont la molécule est essentielle. Cependant, il doit exister une corrélation entre les coenzymes et les vitamines. C'est pourquoi NIESSEN a pu écrire que les vitamines contribuent au métabolisme cellulaire et se révèlent indispensables à la nutrition. Des métaux sont contenus dans les groupements de nombreux enzymes. Lorsque le fer est combiné à divers protéines, il en résulte des enzymes différents. D'autres enzymes contiennent du Cuivre. La teneur en cuivre est très faible, par exemple 0,02 %; et il suffit d'un milligramme d'un tel enzyme pour catalyser l'utilisation d'un litre d'oxygène. Le magnésium intervient dans la libération et le transport des groupes phosphatés. Le zinc est une fraction indispensable de certaines autres diastases. Des métaux comme le cobalt, le manganèse et le molybdène jouent un rôle dans les réactions biochimiques avec une activité enzymatique spécifique.

x
x x

3^e série de faits : les résines échangeuses de cations.

Adams et Holmes⁽¹⁴⁾ ont utilisé dès 1935 une méthode thérapeutique nouvelle qui est fondée sur les réactions physico-chimiques de certaines affections notamment des oedèmes. Cette méthode fait appel aux résines échangeuses de cations.

Le principe en est simple : les oedèmes sont liés à la présence dans l'organisme de l'ion Na^+ . Si l'on réussit à éliminer le sodium surabondant, le mécanisme régulateur de la tension osmotique fonctionne à nouveau et le diurèse rétablit l'équilibre compromis.

Cet effet est obtenu par des résines échangeuses de cations, carboxyles saturé d'ammonium, lesquelles, absorbées par voie digestive échangent à travers la paroi intestinale son ammonium pour le sodium des liquides organiques.

La molécule de résine maintenant saturée en sodium est trop

grosse pour diffuser à travers l'intestin suit dès lors le transit digestif et s' élimine avec les selles.

Malheureusement cet ensemble d' échanges n'est pas exclusivement réparti entre sodium et ammonium; en fait, d' autres substances se trouvent éliminées avec le sodium ou en prédominance sur ce sodium, notamment le fer ou le manganèse . De sorte qu'au lieu de rétablir le métabolisme du sodium, on risque de perturber le métabolisme, jusqu'alors normal, du fer ou d' autres métaux.

Cet ensemble de faits vient à l' appui de la thèse d' une nécessité formelle de métalloïdes et métaux à dose équilibrée et constante dans l' organisme.

C H A P I T R E I V

APERCUS SUR UN COMPLEXE NATUREL D'OLIGO-ELEMENTS

S'il est vrai que les oligo-éléments furent utilisés comme on vient de le voir sous une forme scientifique en France - comme d'ailleurs hors frontières - il est paradoxal de constater qu'au même moment on utilisait empiriquement des oligo-éléments sans le savoir (4) sous la forme de gelée royale.

I - La gelée royale

Dans une ruche normalement composée, au monde des ouvrières doit toujours être présente une reine. Parmi ces ouvrières, certaines appelées abeilles nourricières présentent des glandes céphaliques, dont la sécrétion a pour unique but l'alimentation d'une larve choisie (par la simple fait qu'elle a été déposée dans une cellule géante de la ruche) pour devenir une reine. Cette larve est nourrie pendant tout son stade larvaire de cette substance spécifique appelée la gelée royale.

Cette " bouillie royale " se présente sous forme d'un liquide translucide, jaunâtre et sirupeux. On le recueille entre le 1er et le 5è jour de l'état embryonnaire.

Cette larve identique a toutes les autres, de part cette nourriture spécialisée se développera morphologiquement de façon étonnante. Ce temps physiologique exceptionnel mais indéniable mérite que l'on s'y attache. Précisons sa composition pondérale :

Carbone	19 gr 57	!	Magnésium.....	Ogr 04
Azote	5 gr 14	!	Fer	Ogr 005
Calcium	1 gr 38	!	Zinc	Ogr 0025
Soufre	0 gr 64	!	Cuivre	Ogr 0004
Phosphore	0 gr 63	!	Arsenic	Ogr 000005

Le sodium, le chlore, le potassium existent en quantité notable; le cobalt, le lithium, le nickel co-existent à des doses infinitésimales.

D'après Cheldelin et Williams (4) la composition de cette gelée en vitamines du groupe B est, à l'état frais :

Thiamine : 6,6 <u>gammas</u>	riboflavine : 8,2 <u>gammas</u>
pyridoxine : 2,4	niacine : 59
acide panthoténique : 89	biotine : 1,7
inositol : 100	acide folique: 0,26

Composition vérifiée, aux variations d'origine près, par Mykola, Haydock, Leroy, et Palmer (4).

x

x x

On conçoit l'intérêt qui pouvait en résulter dans l'utilisation par l'homme. de Belvefer (4) a eu le mérite de résoudre trois problèmes :

- stabilisation du produit

- { constance de composition
- { pharmacodynamie équilibrée
- { conservation

- indications cliniques

- { convalescence
- { athrepsie du nourrisson
- { anorexie mentale
- { senescence

- posologie : en diététique et en thérapeutique

x

x x

II Son mécanisme d'action

Trois théories ont pratiquement été émises qu'il importe de citer, pour expliquer l'action de la gelée royale:

- a - Théorie des juxtapositions (Gabriel BERTRAND)
- b - Théorie d' associations équilibrées (Mme RANDOIN)
- c - Théorie synérgétique (M. GAUTRELET)

a - THEORIE DES JUXTAPOSITIONS

Cette théorie , due à Gabriel Bertrand estime que les différentes substances juxtaposent leurs effets et agissent d' une façon séparée (6).

b - THEORIE DES ASSOCIATIONS EQUILIBREES (L. Randoin -43)

Madame RANDOIN insiste depuis quelques années sur la nécessité non seulement de fournir à l' organisme les micro-éléments minéraux et organiques c'est-à-dire les oligo-éléments mais en outre la nécessité d'une ration équilibrée en toutes ces substances.

Cet équilibre indispensable est fonction de l' âge et de l' activité (profession, vie au foyer, sport) de chaque individu.

Si l'on prend à titre d' exemple un aliment tel que le chou on constate que ce produit contient pour 100 grammes: 39 calories.

Principes énergétiques : protides 3 g, lipides 0,3 g, glucides 6.

Oligo-éléments : phosphore 50mg, calcium 50mg. (120 dans le chou-fleur, fer 1 mg.)

Vitamines hydrosolubles : acide ascorbique (C) 80mg, thiamine (B-1) 0,15 mg, riboflavine (B-2) 0,12 mg, acide nicotinique PP 0,6.

Vitamines liposolubles : carotène (prov. A) 0,5 mg

Jusqu' en 1945 nul n' avait formulé cette doctrine de l' équilibre alimentaire dont il n' est pas excessif de dire que, sous l' impulsion de Madame RANDOIN, elle est devenue l'un des fondements des Sciences de la Nutrition.

Madame RANDOIN estime que l'adulte doit recevoir le rapport K/Na d'une valeur de 0,88. BIENDEN (de Reist) considère qu'un rapport Mg, K, Ca est indispensable sous risque de déterminer certaines carences. LOES juge qu'un équilibre non moins indispensable apparaît entre métaux et alcalins (5Na et K) que L. Randoïn a chiffré et les métaux alcalino-terreux (Mg et Ca). Tout le monde connaît le rapport Ca/P.

c - THEORIE SYNERGETIQUE

M. GAUTRELET pense pouvoir avancer une théorie synergetique, la quelle se trouve confirmée par de nombreux auteurs.

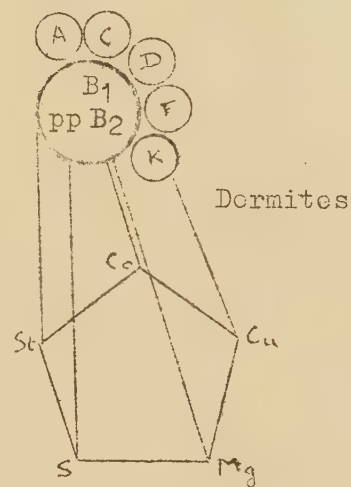
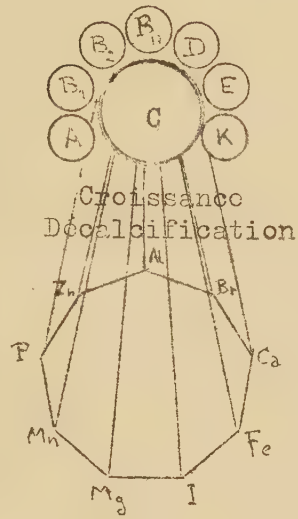
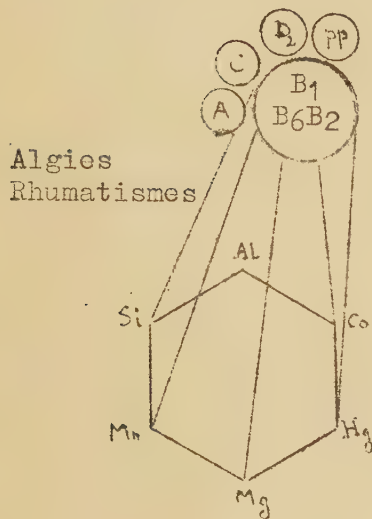
Les liaisons synergiques reposent généralement sur une commune intervention de plusieurs vitamines et de différents oligo-éléments dans un même processus biochimique et en fonction de la composition du régime alimentaire.

Les liaisons intervitaminiques et inter oligo-éléments peuvent correspondre aussi à des antagonismes. Ces antagonismes sont dûs dans certains cas, comme les liaisons synergiques, à une intervention dans un même processus biochimique.

Selon Gautrelet, il se produit une symbiose entre vitamine et oligo-éléments, dont l'action intriquée réagit comme une série de faits associés. Cet auteur parle proprement d'une " réaction en chaîne biologique " .

D'après ces conclusions, on peut apprécier les constituants selon les états physiologiques et pathologiques (14).

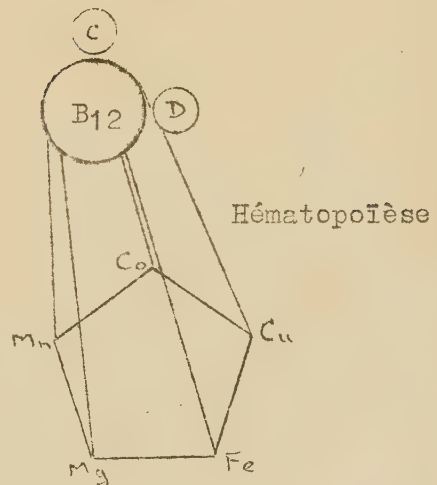
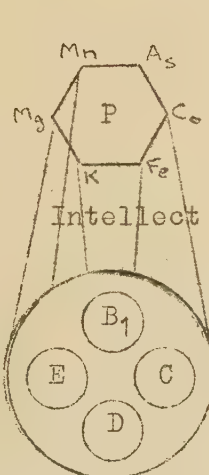
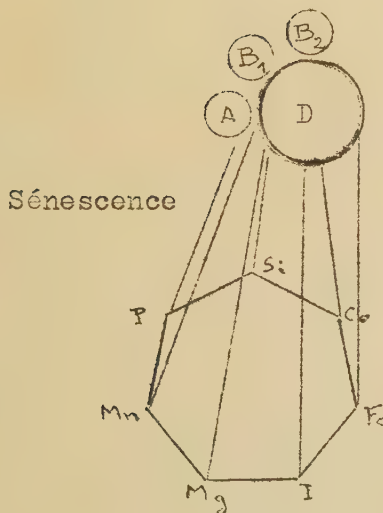
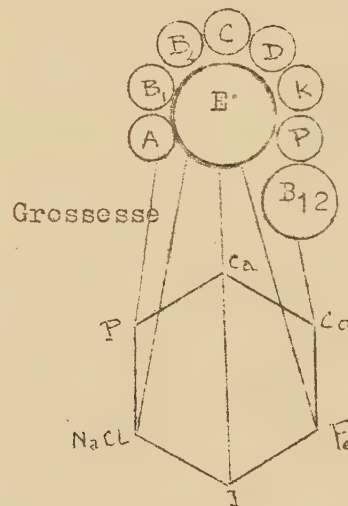
Voici un tableau des synergies Vitamines - Eléments
de la gelée Royale sur les divers états biophysologiques:



MECANISME D'ACTION

de la G.R

Oligo-éléments
vitamines



III - Mode d'administration

Selon Revel (47) l'efficacité de la gelée royale est plus considérable lorsqu'elle est utilisée "per os" que par voie parentérale. La gelée royale est un produit de la nature à utilisation digestive. Pourquoi vouloir la présenter à l'homme sous une autre forme? Que craindre des effets des diastases sur les vitamines et sur les éléments minéraux? Dans la vie de tous les jours on se contente de cette voie et les spécialités polyvitaminiques et d'oligo-éléments s'utilisant par voie buccale ne peuvent être inefficaces; par contre c'est risquer d'affaiblir ses propriétés naturelles biologiques que de tenter d'autres voies d'introduction car toute préparation artificielle ou purification risque de supprimer certains éléments, et par la loi des synergies, l'activité du produit pourra en être affectée.

Parmi les travaux récents, citons la récente communication de Mohranjack aux Journées Pharmaceutiques de Paris (5/10/1955).

Le Professeur Mohranjack répondait en quelque sorte au scepticisme du Professeur Vitte lequel croit " à la valeur tonico-cardiaque du miel " mais point aux effets entrophiques de la gelée royale, fût-ce chez l'abeille, ce qui est assez paradoxal.

Le Professeur Mohranjack attribue aux oligo-éléments un rôle capital en pharmacodynamie.

Ce savant de Belgrade oppose les oligo-éléments et les différentie des micro-éléments.

L'association cobalt/nickel/cuivre présente un grand intérêt, notamment du fait de la présence de ces produits dans la nature, dans la terre, chez l'animal et chez l'homme, à la dose de quelques gammas

" certes quantité infinitésimale " mais suffisante pour présenter une grande valeur physiologique.

Les travaux de Gabriel Bertrand, Machebeuf et Mohran-jack ont mis en valeur le rôle fondamental du Co, du Ni, du Zn, du Fe, du Cu pour n' en citer que quelques-uns dans la biologie générale et notamment du cobalt associé à la vitamine B 12 dans l' hématopoïèse.

C ONCLUONS CE CHAPITRE EN DISANT QUE la gelée royale constitue un produit extraordinaire chez l' abeille d'où l'intérêt de principe qu'elle présente pour l' homme. Aussi son mode d' administration a été particulièrement étudié et offre à la thérapeutique une source naturelle de vitamines et d' oligo-éléments.

=====

C H A P I T R E V

HYPOTHESES D'ENSEMBLE

Tous les faits jusqu'ici exposés (et diversement interprétés) concordent pour mettre en évidence l'importance des oligo-éléments en biologie et la nécessité de la présence équilibrée de ces substances dont la carence ou le déséquilibre provoque des perturbations à retentissement local ou général (L. Binet 6 bis).

Or des hypothèses sur l' étiologie d' affections a-microbiennes furent simultanément mises en France et aux Etats-Unis, dont il convient de dire un mot ; car cette hypothèse conduirait peut-être rapidement à des méthodes thérapeutiques voisines des résines pour ces affections a-microbiennes.

Nous voulons parler des travaux de GREENSTEIN, Maister, de Birk et Wingler, de Sevag et Gots, de Stock et Reilly pour les Américains et les Britanniques; des travaux de Gautrelet et de Ménéstrier pour la France. Il convient d' ajouter que les Russes, sous l' autorité de Larionov ont émis en même temps les mêmes hypothèses.

(1) RECHERCHES EN FRANCE

Un grand nombre d' affections ne sont pas d' origine infectieuse.

Nous avons tout lieu de croire que le terrain présente un élément essentiel non seulement favorisant mais déterminant dans l'évolution de ces affections, dont les formes de cancer sans étiologie virale seraient des types.

On est en droit d'attribuer ce chaos à un dysfonctionnement biologique à l'échelle enzymato-vitamo-élémentaire (du reste l'origine virale du cancer ne contredirait en rien cette interprétation : le virus constituant un apport d'enzymes nouvelles perturbant celles de l'hôte.). Cette thèse est confirmée par diverses notions éparses, en particulier les constatations de Cl. Helleu et Truhaut à l'Institut du Cancer (22) et les faits cliniques comme, par exemple, le milieu acide de l'ulcus gastrique se transformant en milieu alcalin des néoformations sur le même terrain.

Ainsi Gautrelet conclut (15) que l'on se trouve dans les néoplasies et autres a-microbiennes en présence d'un déséquilibre acido-base évoluant très nettement vers l'alcalose, l'anabolisme se trouvant totalement dérégulé par la prédominance de certains oligo-éléments.

Or Ménétrier (37) confirme ces notions en mettant en avant un déséquilibre du système des oxydo-réductions. La prédominance compensée maintiendrait dans l'organisme normal un pH et un rH normal par une réserve alcaline et des échanges normaux, Mais que certains oligo-éléments se trouvent déficients et l'équilibre oxydo-réducteur disparaît provoquant des perturbations graves dont le cancer est le type.

Résumons ses communications à la Société de Pathologie Comparée (38).

La première partie du travail présenté par MENETRIER comporte la confrontation de plusieurs données de physico-chimie (charge nucléaire, masse atomique, volume atomique, énergie d'ionisation, isotopie, rapports proton-neutron, valences) et leur comparaison selon leurs groupements, leurs alternances et leurs périodicités. Il se conclut par un tableau général de classification permettant de mettre en valeur certaines identités périodiques entre les éléments

MENETRIER expose ainsi , l' importance des éléments dits "de transition" qui apparaissent ainsi comprendre l' essentiel des corps ayant une propriété proprement catalytique sans propriétés plastiques.

MENETRIER estime que ces éléments doivent avoir une importance considérable en biologie, tant par leurs actions particulières que par leurs possibilité d' utilisation des autres éléments.

L' expérimentation thérapeutique, menée depuis 10 ans sur des milliers de cas, a permis de mettre en évidence l' action certaine et spécifique des oligo-éléments sur de nombreux syndromes et symptômes. Ces catalyseurs s' associent avec des métaux et des métalloïdes selon des combinaisons qui paraissent obéir aux lois de la physico-chimie nucléaire et l' originalité de la recherche a surtout consisté à en découvrir des indications d' utilisation pratique.

Ces notions théoriques et pratiques devraient s' appliquer à l' ensemble du cycle biologique et plus particulièrement à l' étude de sols, à la croissance des végétaux et à la médecine vétérinaire et humaine. MENETRIER estime que les faits actuels et les connaissances acquises permettent d' entreprendre une recherche coordonnée de la biologie sous l' angle de la physico-chimie nucléaire et des relations vitamines-oligo-éléments.

La catalyse est donc à la fois un principe d' action régulatrice adaptative et une caractéristique de certains corps ou de certaines fonctions chimiques doués naturellement pour l' échange, agissant par leur présence, établissant ainsi un état de complément et d' interdépendance.

(2) TRAVAUX AMERICAINS BRITANNIQUES ET RUSSES

Un certain nombre d' affections paraissent dues à une ~~dérégulation~~ du métabolisme général; il se produirait une dislocation de l' enchaînement habituel des réactions biochimiques à la suite de déviations ou d'arrêt des mécanismes enzymatiques devenus carencés ou déficients.

Greenstein seul (18) puis associé à Meister (19) estime que certaines synergies (comme Vitamine D et B 1, ou phosphatases et magnésium) jouent un rôle essentiel dans la vie cellulaire normale et dans le métabolisme perturbé, par exemple dans les états néoplasiques (49). Ces affections seraient dues en particulier à une dystrophie enzymatique (10) . laquelle ne contredit en rien les autres théories, (malformation congénitale, germes pathogènes, insuffisance hormonale) : Elle satisfait en effet l' étiologie congénitale par l' intervention diastatique des gènes(48). Potter (42) fait jouer un rôle essentiel à un ou plusieurs enzymes qui forment " la mosaïque totale des biocatalytiques associés et responsables du métabolisme des tissus vivants ". L' acide adénosine triphosphorique serait pour l'auteur un des plus importants.

Les auteurs russes (33) font jouer un rôle thérapeutique aux chloréthylamines qui auraient une action certaine sur les leucémies chroniques. D'ailleurs Ross et Moulton aux U.S.A. partagent cette opinion en citant la maladie de Hodgkin et les sarcomes ou carcinomes.

Pour d' autres auteurs (3, 39) des associations vitamines oligo-éléments auraient un effet protecteur important.

En conclusion, l' association enzymes/vitamines/oligo-éléments joue très probablement un rôle prédominant dans les mécanismes étiologiques des affections a - microbiennes; en conséquence c'est de ce côté que l'on se doit de rechercher les thérapeutiques efficaces ou les processus de prévention effective.

CONCLUSIONS

Nous sommes amenés à conclure de ce travail un certain nombre de faits que l'on peut résumer ainsi :

Depuis les travaux de Raulin, de G. Bertrand, et de L. Randoïn l'idée de préparations complexes intégrant les oligo-éléments dans la thérapeutique journalière a été très développée. D'où l'intérêt de ces substances en diététique.

Parmi les substances expérimentées, la gelée royale dont l'action est remarquable chez les abeilles ne l'est pas moins chez l'homme mais le mode d'action, encore mal connu, permet quelques hypothèses fondées sur la synergie entre vitamines, hormones et oligo-éléments.

L'étude des résines échangeuses de cations vient à l'appui de cette notion.

Les travaux français concordant avec ceux des auteurs américains mettent en relief la valeur catalytique des oligo-éléments selon des lois s'apparentant à celles de la chimie-physique nucléaire. L'étiologie des affections a-microbiennes serait due à une dislocation des réactions : enzymes/vitamines/oligo-éléments.

Les matériaux s'accumulant, nous pensons qu'un avenir prochain ne manquera pas d'apporter des données plus précises.

Vu, Le Président de Thèse :

Professeur LAVIER

Vu, le Doyen de la Faculté :

Léon BINET

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de PARIS :

J. SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALFREY, MIRSKY et STERN - The Chemistry of cell nucleus (Nord, Advances in Enzymology, 1955, t. 16p. 411-500)
- 2 - AULAGNIER, R.C. Le fluor et la carie dentaire. Cours Ecole Dentaire et Prof. Dent. 1955.
- 3 - BAYNE-JONES, S. HARRISON, LITTLE, NORTHROP and MURPHY - Fundamental Cancer Research. (J.B.U.S. Public Health Reports 1938, t. 53, p. 2121-2130.)
- 3bis. BEADLE. Biochemical genetics Vol 37, 1945, 15.
- 4 - de BELVEFER. Cpte rendu Cong. Biog. Rat.; Prof. Med. Oct. 1955.
- 5 - BERRILL - Malignency in relation to organisation and differentiation. (Physiol. Reviews, 1943, t. 23, p. 201)
- 6 - BERTRAND Gabriel : L'Alimentation et la Vie. 1954, 1, 42, 3.
- 6bis. BINET ET BOURLIERES - Précis de gérontologie - Masson édit. 1955.
- 7 - D. BURK and WINGLER - Vitamins and Cancer. Vitamins and Hormones advances. t. II, p. 306-352.
- 8 - CARDOT Henri. Correlations K/Na et Mg/Ca Cpte rend. Biol. 1937.
- 8bis. CAUSERET - Aliments minéraux dans l'alimentation de l'homme - L'Alimentation et la vie XLI, 1953; 4, 67.
- 9 - DARBY épidémie de bétail et oligo-éléments. JAMA; 130, 1946, 830.
- 10 - O. FRIEDMAN and A. RUTTENBERG - Possible usefulness of amino-acids for tumor growth. Proceedings of the Society for experimental Biology and Medicine, 1950, t. 74, p; 764-766.
- 11 - GAUTRELET M. Le B.K. au microscope électronique Sté path comparée 1954
- 12 - GAUTRELET M. Synergie en biologie in Prof. Med. Dec. 1955, p. 23.
- 13 - GAUTRELET M. Mécanisme d'action de la gelée royale Cpte rendu Sté Path Comp 8/11/55
- 14 - GAUTRELET M. Mécanisme d'action des oligo-éléments Sté. Prat. 19/1/56
- 15 - GAUTRELET M. Les O.E. en biologie in Prof. Med. Fev. à Oct 1955.
- 16 - GLOESS. Etude de la Laminaria Flexicaulis Rev Diet. Coll Diet. Dec 1955, 4.
- 17 - GRAB. Longévité en fonction des carences minérales. Mun. Woschen. 28, 13, 1.

- 18 - GREESTEIN . Recent progress in tumor enzymology
Vol. 3, P. 315.
- 19 - GREENSTEIN et MEISTER Tumor Enzymology The Enzymes
- 20 - HART . Steenbock, Waddec et Elvehjem. Journ Biol;
Chim. 77, 1932, 363.
- 21 - HEIM. Actual ; Scient. Fig litte. 20,12,1955.
- 22 - HELLEU , Cl. Congr; Biog. Rat. Compos. de la
gelée royale Pâques 1955, in Prof. Med. Oct 1955,
p. 13 ; Arch Med Chir Nor 58, mai 1955, 503.
- 23 - HELLEU, Huguenin et Truhaut. Le magnésium chez
les cancéreux, C R Soc. Biol. 1946, 140, 58.
- 24 - HELLEU, Huguenin et Truhaut. Le calcium chez les
cancéreux. C.R. Soc. Biol. 1946, 140, 452.
- 25 - HUET La gérontologie Sem. Hop. 2/A/51,p.37.
- 26 - JEANSON Les résines échangeuses de cations.
La Prof. Med. fev 1954 p;20.
- 27 - JOHNSON . Journ. Anim. Science 1944, 132, 3.
- 28 - KENSLER,SUGIARA,YOUNG, HALTER and RHOADS -- CP
Science, 1941, t. 93- 308-310.
- 29 - LABACTAL , 13 rue Melingue - Introduction des ol-
oligo-éléments en thérapeutique. Paris.
- 30 - Laboratoire des Produits de Régime IDN Cpte
rendu 128/121/1955.
- 31 - LABORATOIRES du Cadior 79, rue de Rome Cpte rendu
Sté Prati. 1947
- 32 - LAMATE , de RANDOIN et CAUSERET. " Alimentation
et Vie " 1949 p;31.
- 33 - LARIONOV,KHOKHLOV,SODINSKAJA, VASINA,TROOSHEIKINA,
NOVIKOWA - Studies on the antitumor activity of
p. di (2 Chlorethyl) Aminophenylalanine (Sarcoly-
sine). (The Lancet, July 23, 1955. t. 259. p.
169-172.).
- 34 - LEACH - The mecanism of enzymic oxydoreduction.
(Nord, Advances in Enzymology, 1954 t. 15 p.1-42)
- 35 - LESNE et RICHET Les aliments et l' alimentation
normale de l' homme. Expans. Scient. Franc. Paris
1952..
- 36 - LEVEY,PRTEN,BECKER, SMITH et coll. Anémie et Cobalt.
Advances in enzymology 1941,93,311.
- 37 - MENETRIER Considérations sur l' utilisation de la
physique nucléaire en biologie expérimentale Rev.
Path. Comp. 7 et 10 / 1953.
- 38 - MENETRIER J. Introduction à la médecine fonction-
nelle Pacomhy édit. Paris 1954.

- 39 - H. H. MITCHELL - Vitamin and Hormons . (Nord, Advances in Enzymology , t. 1p. 157-194.)
- 40 - MOHRANJACK - Oligo-éléments en pharmacologie Jour. Pharm. 5/10/55, in Pro Med. Dec 1955, 17.
- 41 - PELLETIER Produits diététiques in C R. IDN. Paris Dec. 1955.
- 42 - V.R. POTTER - Biological energy transformations and the cancer problem. (Nord, Advances in Enzymology, 1944, t. 4, p. 201-256.)
- 43 - RANDOIN L. Les rations équilibrées Lanore édit. 1951, 4, 39.
- 44 - RANDOIN L. L'alimentation et la vie 1953, XLI, p. 135 Vitamines et oligo-éléments.
- 45 - RANDOIN L. L' alimentation et la Vie 1954, XLII, p. 165 Rôle des Vitamines et Oligo-éléments.
- 46 - RANDOIN L. L' alimentation et la Vie 1955, XLIII p. 118
- 47 - REVEL - Communication Congrès Biogénétique ROME - Pâques 1955.
- 48 - SEVAG, GOTS and STEERS - Enzymes in relation to Genes, Viruses, Hormones, Vitamins and Chemotherapy drugs actions. Sumner and Myrback. (The Enzymes , vol. 1, 1 re partie , p. 115-186.)
- 49 - SIMONET H. L'alimentation Humaine Masson 1951 57
- 50 - SIMONET H. L'alimentation humaine Masson 1951, 147.
- 51 - STOCK, REILLY , BURCKLEY, CLARKE and RHOADS. - Azaserine, a new tumor inhibitory substance. (The Nature London, 1954, t. 173, p. 71-72.)
- 52 - STOIKOFF -Contribution à l' étude du mécanisme d' action des eaux minérales sur l' homme. Soveremanna Meditzina SOFIA 6/1/55.
- 53 - SUMMER W.A. Etude sur quelques oligo-éléments. Progres in Sciences. Oxford 1946 .
- 54 - THORP J.H. -Enzymes cristallisées New-York 1939.
